

## ⑪ 公開特許公報 (A) 平2-108

⑫ Int. Cl. 5  
 A 61 K 31/557  
 // C 07 C 405/00

識別記号 ABL 7375-4C  
 501 J 7419-4H

⑬ 公開 平成2年(1990)1月5日

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全22頁)

## ⑭ 発明の名称 眼圧降下剤

⑮ 特願 昭63-230469

⑯ 出願 昭63(1988)9月14日

優先権主張 ⑭ 昭62(1987)9月18日 ⑮ 日本 (JP) ⑯ 特願 昭62-235890  
 ⑭ 昭62(1987)12月29日 ⑮ 日本 (JP) ⑯ 特願 昭62-334037

⑰ 発明者 上野 隆三 兵庫県西宮市南郷町10-27

⑰ 発明者 上野 隆司 兵庫県西宮市美作町7-29

⑰ 発明者 小田 富雄 兵庫県伊丹市緑ヶ丘1-116-1-202

⑰ 出願人 株式会社上野製薬応用 大阪府大阪市東区高麗橋2丁目31番地  
 研究所

⑰ 代理人 弁理士 青山 葵 外2名

## 明細書

## の眼圧降下剤。

## 1. 発明の名称

眼圧降下剤

## 2. 特許請求の範囲

1. 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケトープロ  
 スタグラニジン類を有効成分として含有すること  
 を特徴とする眼圧降下剤。

2. 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケトープロ  
 スタグラニジン類のうち△胡麻油のカルボキシル  
 基が置換した2-アルキル体である第1項記載の眼圧  
 降下剤。

3. 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケトープロ  
 スタグラニジン類のうち20位の炭素にアルキル  
 基が置換した2-アルキル体である第1項記載の眼圧  
 降下剤。

4. 有効成分が1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-  
 ケトープロスタグラニジンA類である第1項記載  
 の眼圧降下剤。

5. 有効成分が1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-  
 ケトープロスタグラニジンB類である第1項記載

6. 有効成分が1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-

ケトープロスタグラニジンC類である第1項記載  
 の眼圧降下剤。

7. 有効成分が1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-  
 ケトープロスタグラニジンD類である第1項記載  
 の眼圧降下剤。

8. 有効成分が1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-  
 ケトープロスタグラニジンE類である第1項記載  
 の眼圧降下剤。

9. 有効成分が1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-  
 ケトープロスタグラニジンF類である第1項記載  
 の眼圧降下剤。

10. 有効成分が1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-  
 ケトープロスタグラニジンJ類である第1項記載  
 の眼圧降下剤。

11. 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケトープロ  
 スタグラニジン類を含有する総内障治療薬。

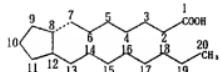
## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-  
プロスタグランジン類を含む眼圧降下剤に関する。

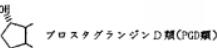
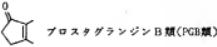
## 従来技術および既知

プロスタグランジン類(以下、PG類と記す)はヒトおよび動物の組織や器官に含まれる多様な生理作用を示す一群の脂肪酸に与えられた名称である。PG類は下式で示されるプロスタン酸

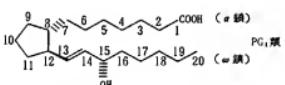


を基本骨格とするが、合成品の中には上記骨格に修飾を加えたものも含まれる。

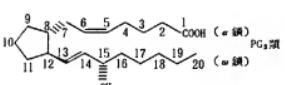
PG類はその五員環構造により、



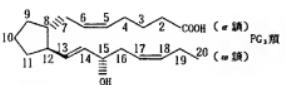
等に分類される。また、5-6位の炭素結合が单結合であるPG<sub>1</sub>類:



と5-6位の炭素が二重結合であるPG<sub>2</sub>類:



さらに5-6位の炭素および17-18位の炭素が各々二重結合であるPG<sub>3</sub>類:



と分類される。

PG類は種々の薬理学的、生理学的作用を有しており、例えば血管拡張、起炎作用、血小板凝集

作用、子宮筋収縮作用、腸管収縮作用が挙げられるが、PG類は同時に種々の作用を有するがゆえに医薬としての使用には問題がある。即ち、1つの作用を薬効としてPG類を投与した場合、同時に他の作用も併せもつために、これら他の作用が副作用的に発現することが多い。そこでこれまでのPG類の医薬としての検討は、いかに主薬がおかれてきた。しかしながら、これらの検討は未だ充分ではない。

また、PG類の中で例えばPGA類、PGD類、PGE類、PGF類などには、眼圧降下作用を有することが知られている。例えば、特開昭59-1418号公報にはPGF<sub>2</sub>αが高い眼圧降下作用を有することおよび15-ケト-PGF<sub>2</sub>αがわずかではあるが同じく眼圧降下作用を有することが記載され、また、特開昭63-66122号公報にはPGA、PGBおよびPGCが眼内障の治療に有効であることが述べられている。しかしながら、これらのPG類をウサギ等に投与した場

合には、一過性の眼圧上昇を伴い、また結膜、虹彩に強い充血が認められ、さらに流涙、眼瞼、閉眼などの副作用が認められる。従って、PG類を総内障治療剤あるいは眼圧降下剤として使用することには問題がある。

一方、ヒトまたは動物の代謝物中には、13-14位の炭素が飽和し、15位の炭素がカルボニル基であるPG類の存在が確認されている。これら13,14-ジヒドロ-15-ケート-プロスタグランジン類(以下、13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類)は、対応するPG類が生体内において、酵素による代謝反応によって自然に代謝產生される物質として知られている。これら13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類はPG類が有する種々の生理活性をほとんど示さず、薬理学的、生理学的に不活性な代謝物として報告されてきた(Acta Physiologica Scandinavica)第68巻、第509頁一、1966)。

しかしながら、本発明者は上記代謝物ならびに

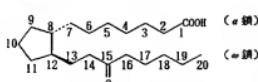
それらの誘導体の薬理活性を評価するうち、上記代謝物であっても、眼圧降下を示すこと、ならびにPG類が示す一過性の眼圧上昇を示さないことを見出した。さらに13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類のカルボン酸をエステル化したものの、あるいはカルボン酸型、塩類、エテル体のいずれにおいても2-3位の炭素が二重結合、あるいは5-6位の炭素が三重結合を有する化合物、3位、6位、16位、17位、19位および/または20位に置換基を有する化合物、9位および/または11位の炭素に水酸基を有する化合物にあっては、水酸基の代わりに低級アルキル基あるいはヒドロキシアルキル基を有する化合物などにすることによって、眼圧降下作用の発現性を増強すること、ならびにこれら13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類においても、PG類が示す一過性の眼圧上昇を示すことなく、眼圧降下作用が発現すること、さらに充血等の副作用も全く認められないが、あるいは僅めて軽微されることを見出した。また、これら13,14-ジヒドロ-

15-ケート-PG類は、腸管や気管、気管支に対するPG類神経的作用も認められないことを見出した。

#### 課題を解決するための手段

本発明は13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類を有効成分とする眼圧降下剤を提供する。

本発明において13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類とは、13-14位の炭素が飽和し、15位の炭素がカルボニル基であるPG類をいう。本明細書において13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類は以下の命名の仕方によって表記する。即ち、13,14-ジヒドロ-15-ケート-PG類は下記基本骨格:



に基づき、この基本骨格のa-鎖、b-鎖および5員環を構成する炭素の番号はこれをそのまま用いる。即ち、基本骨格を構成する炭素の番号はカルボキ

シル炭素を1とし5員環に向って環に2~7までをa-鎖上の炭素に、8~12までをb-鎖上の炭素に、13~20までをc-鎖上に付しているが、炭素数がa-鎖上で減少する場合、2位から順次番号を抹消し、a-鎖上で増加する場合2位の炭素にカルボキシル基(1位)に代わる置換基がついたものとして命名する。炭素数がc-鎖上で減少する場合、20位から炭素の番号を順次抹消し、c-鎖上で増加する場合、21番目以後の炭素原子は置換基として命名する。また、立体配置に関しては、特にことわりのない限り、上記基本骨格の有する立体配置に従うものとする。

また、例えばPGD、PGE、PGFは、9位および/または11位の炭素に水酸基を有する化合物を言うが、本明細書では9位および/または11位の水酸基に代えて他の基を有するものを包括してPG類と称し、その場合、9-デヒドロキシ-9-置換体あるいは11-デヒドロキシ-1-置換体の形で命名する。

本発明において用いられる13,14-ジヒド

ロ-1-5-ケト-PG類は、PG類の1-3-1-4位の炭素が抱和し、1-5位の炭素がカルボニル基を形成していればよく、5-6位の炭素結合が単結合である1,3,1-4-ジヒドロ-1-5-ケト-PG類、二重結合である1,3,1-4-ジヒドロ-1-5-ケト-PG類、5-6位の炭素結合および1-7-1-8位の炭素結合がいずれも二重結合である1,3,1-4-ジヒドロ-1-5-ケト-PG類のいずれであってよい。

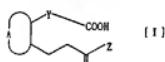
本発明に用いる代表的な  $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGA類、  
-1-ケト-PG類は、例えば、  
 $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGA類、類、  
 $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGA類、類、  
 $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGA類、類、  
 $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGB類、類、  
 $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGB類、類、  
 $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGC類、類、  
 $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGC類、類、  
 $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGC類、類、  
 $1,3,1,4$ -ジヒドロ-1-ケト-PGC類、類、

13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GD,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GD,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GD,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GE,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GE,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GE,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GF,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GF,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GP,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GP,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GJ,類、  
13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P GJ,類  
あるいは、13.1.4-ジヒドロ-15-ケト-P  
GJ,類などが挙げられる。

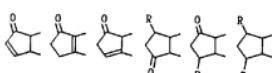
これら 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-PG 項は、PG 項が示す一過性の脳圧上升を示すことなく、強い膜圧降低作用を発現し、なお、かつ PG 項で見られる結膜、虹彩に強い充血や閉眼、流涙などの副作用を全く認められないかあるいは著しく軽減されているので、これら 1,3,14-ヒドロ-15-ケト-PG 項は膜圧降低薬として

極めて有効である。またこの様な眼圧降下作用に基づき眼内圧治療薬として用いることができる。

ケト-PG類の薬理作用は、特に一時的



F. B. HORN



さたけ



(ただし、Rは水酸基、ヒドロキシアルキル基ま

Yは飽和または不飽和の、炭素数が2~6の炭

カルボニル基を形成してよく、また炭化水素網は、  
電子または基によって置換されていてもよい。

Zは炭素数1~10の飽和または不飽和の鎖状あるいは環状の炭化水素基(族炭化水素基は基質には原子によって置換されていてもよい);をそれぞれ表す上で表されるPG類またはその生理学的に活性される型、あるいはカルボキシル基がエチル化されたものにおいて図示である。Yは飽和または不飽和の、炭素数が2~6の炭化水素鎖としては、アルキル鎖、アルケニル鎖、アルキニル鎖等の直鎖化炭水素鎖が挙げられ、特に好くは炭素数6の鎖が示されている。

Yが不飽和炭化水素鎖の例は、例えば2-3位あるいは5-6位の炭素結合が二重結合もしくは三重結合であるPC類が選択される。

Y で示される炭化水素類は構成する炭素の一部はカルボニル基を形成していてもよく、その典型的な例は 6 位の炭素がカルボニル基を形成する 6

×吸水される炭化水素接着原子走査法による

て置換されていてもよい。その様な原子または基の例はフッ素、塩素などのハロゲン原子、メチル、エチルなどのアルキル基、水酸基等であり、その典型的な例は3位の炭素にアルキル基を有するPG類である。

Zは炭素数1～10の飽和または不飽和の炭化水素基を示し、該炭化水素基はそれ自体環を形成していてもよく、あるいは、原子または基によって置換されていてもよい。

炭化水素基Zは炭素数3～9の直鎖のものが特に好み。炭素数5のものは $\alpha$ 鎖の炭素数が8である一般的なPG類に該当するものである。従って、前述のごとく、Zで示される炭化水素基の炭素数が6以上のものは、 $\alpha$ 鎖の2位の炭素の置換基として表現する。(即ちZの炭化水素基の炭素数が7のものは20-エチル- PG類と云う。)

不飽和結合は、Zのいかなる位置にあってもよいが、不飽和結合を有さないの方が好み。Zが環を形成する炭化水素基の例は、 $\alpha$ 鎖の1位または17位の炭素原子自体を環構成炭素とす

るシクロベンチル基やシクロヘキシル基等がある。

Zで示される炭化水素基は原子または基によって置換されていてもよい。これらの原子または基はフッ素、塩素などのハロゲン原子；メチル、エチル、イソブロビル、イソプロペニルなどのアルキル基；メトキシ、エトキシなどのアルコキシ基；水酸基；フェニル基；フェノキシ基等である。置換する原子または基の位置は限定的ではないが $\alpha$ 鎖の炭素番号で表わして1位、17位、19位および/または20位が典型的である。特に1位に1または2個の同一または異なる原子、例えばフッ素などのハロゲン原子または置換基、例えばメチル、エチルなどのアルキル基、水酸基、置換基を有することもあるフェニル基、ベンジル基、フェノキシ基あるいは、1位の炭素原子を環の構成員とするシクロベンチル、シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；17位または19位にメチルなどのアルキル基；20位にメチル、エチル、イソブロビル、イソプロペニルなどのアルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど

のアルコキシ基等を有する化合物が好み。

PG類にはPGD、PGE、PGFなど9位および/または11位の炭素に水酸基を有する化合物を含むが、本明細書では、9位および/または11位の水酸基を代えて、ヒドロキシアルキル基またはアルキル基を有する化合物をPG類に包含されたものとして扱う。従って、本発明の13、[4-ジヒドロ-1-5-ケト-PG類]には一般式[1]のRが水酸基、ヒドロキシアルキル基またはアルキル基である化合物が含まれる。ヒドロキシアルキル基としてはヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-メチル-1-ヒドロキシエチル基が好みしく、アルキル基としては低級アルキル基、特にメチル基、エチル基等が好み。

9位および/または11位の炭素に関するRの立体配置は $\alpha$ 、 $\beta$ またはそれらの異性物であってよい。

本発明PG類は、塩であってもあるいはカルボキシル基がエステル化されていてもよい。塩とし

ては生理的に許容し得る塩、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムのごときアルカリ土類金属の塩または生理的に許容し得るアンモニウム塩、例えばアンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ビペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、テトラアルキルアンモニウム塩等であってよい。エステルとしては例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブロビル、 $\gamma$ -ブチル、2-エチル-1-ヘキシルの不飽和結合を有していてもよい直鎖または環状を有するアルキルエステル等；例えばシクロブロビル、シクロベンチル、シクロヘキシル等の脂環式基を有するエステル；例えば、ベンジル、フェニル等の芳香族基を有するエステル(芳香族基は置換基を有していてもよい)；例えば、ヒドロキシエチル、ヒドロキシイソブロビル、ヒドロキシブロビル、ボリヒドロキシエチル、ボリヒドロキシイソブロビル、メトキシ

テル、エトキシエチル、メトキシソプロピル等のヒドロキシアルキルまたはアルコキアルキルエステル；トリメチルシリル、トリエチルシリル等のアルキルシリルエステル；テトラヒドロビニルエステルが例示される。

好みしいエステルは例えばメチル、エチル、ブロピル、ブチル、イソプロピル、ミーブチル等の直鎖または側鎖を有する低級アルキルエステル；ベンジルエステル；例えばヒドロキシエチル、ヒドロキシソプロピル等のヒドロキシアルキルエステルである。

本発明における1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG類の $\alpha$ 鎖末端のカルボキシル基は、上記のいずれであってもかまわないが、膜圧縮下作用の発現性などからみて、エステル体、特に炭素数1~4のアルキルエステルが好みしい。

本発明1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG類は上記した化合物の異性体を包含する。これらの異性体の例は、6位のカルボニル基と9位の水酸基間、11位の水酸基と15位のカルボニル

基間のケト-ヘミアセタール互変異性体、あるいは光学異性体、幾何異性体等が例示される。

11位の水酸基と15位のカルボニル基間のケト-ヘミアセタール互変異性体は、特に1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG類において16位に電子吸引性基を、例えばフッ素原子を有する場合に形成され易い。

異性体の混合物、例えばラセミ体、互変異性体のヒドロキシ化合物とヘミアセタールの平衡混合物もそれぞれ単独の場合と同様の効果を示す。

本発明において特に好みしい1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG類は5~6位の炭素結合が単結合または二重結合であるものあるいは6位の炭素がカルボニル基を形成するものである。また別の好みしい一群は炭素数が20~24の1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG類である。さらにまた別の好みしい一群は16位の炭素にハロゲン原子またはアルキル基が置換した1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG類である。さらに19位の炭素にアルキル基を有する炭素数20以

上の1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG類である。

特に20位の炭素に炭素数1~4のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、ブロピル基、ブチル基を有する化合物、即ち、 $\alpha$ 鎖を延長したものにおいて、膜圧縮下作用の発現性が高く、充血等の副作用もほとんど認められないで好みしい。

即ち、本発明に用いられる1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG類においては、その5員環の構造にかかわらず、あるいは二重結合や、その他の置換基の有無にかかわらず、20位の炭素にアルキル基を有するものにおいて特に好結果が得られる。特にアルキル基がエチル基( $\alpha$ 鎖の直鎖の炭素数が10のもの)において、最も膜圧縮下作用が著しく、充血等の副作用が殆どなく、総合的にみて最も好みしいものが得られる。

本明細書ではPG類の命名はプロスタン酸骨格に基づいて行う。これをIUPACに基づいて命名すると、例えばPG<sub>2</sub>は7-(1R,2R,3R)-3-ヒドロキシ-2-(E)-(3S)-3-ヒ

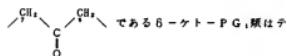
ドロキシ-1-オクテニル]-5-オキソ-シクロベンチル]-ヘプタン酸；PG<sub>3</sub>は(2Z)-7-[(1R,2R,3R)-3-ヒドロキシ-2-(E)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-5-オキソ-シクロベンチル]-ヘプト-5-エン酸；1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-1,6R,S-フルオロ-PG<sub>3</sub>は(2Z)-7-(1R,2R,3R)-2-[(4R,S)-4-フルオロ-3-オキソ-1-オクチル]-3-ヒドロキシ-5-オキソ-シクロベンチル]-ヘプト-5-エン酸；1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0-エチル-1,1-デヒドロキシ-1,1R-メチル-PG<sub>3</sub>メチルエステルはメチル-7-(1R,2R,3R)-3-メチル-2-[3-オキソ-1-デシル]-5-オキソ-シクロベンチル]-ヘプト-5-エノエート；1,3,1,4-ジヒドロ-6,1,5-ジケト-1,9-メチル-PG<sub>3</sub>エチルエステルはエチル-7-(1R,2R,3R)-3-ヒドロキシ-2-(7-メチル-3-オキソ-1-オクチル)-5-オキソ-シクロベンチル]-6-オキ

シヘプタノエートである。また、 $\text{PGF}_{1\alpha}$ は7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-(CE)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-シクロペンチル]-ヘプタン酸であり； $\text{PGF}_{1\alpha}$ は(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-(CE)-(3S)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-シクロペンチル]-ヘプタン酸であり； $\text{PGF}_{1\alpha}$ は(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-(3-オキソ-1-デシル)-シクロペンチル]-ヘプト-5-エノエートであり；1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2-0-メチル- $\text{PGF}_{1\alpha}$ イソプロピルエステルはイソプロピル(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-(3-オキソ-1-デシル)-シクロペンチル]-ヘプト-5-エノエートであり；1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2-0-メチル- $\text{PGF}_{1\alpha}$ メチルエステルはメチル(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-(3-オキソ-1-ノニル)-シクロペンチル]-ヘプト-5-エノエートである。また、他の $\text{PG}$ 類に關しても同様に命名することができる。

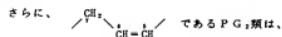
上記本発明1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$ 類は例えば特願昭63-18326号、特願昭63-18327号、特願昭63-108329号明細書等に記載の方法に従って製造することができる。これらの記載は本明細書の一部とする。

1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト体の製造法としては、市販の(-)コリーラクトンを発発原料とし、これをコリンズ酸化してアルデヒドを得、これにジメチル(2-オキソアルキル)ホスホネートアニオンを反応させて、 $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンを得、これを還元してケトンを得、該ケトンのカルボニル基をジオールと反応させてケタールとして保護し、次いで脱p-フェニルベンゾイル化によってアルコールを得、この新たに生じた水酸基をジヒドロビランで保護し、テトラヒドロビランルエーテルとする。これによって、 $\alpha$ 鎖が1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケトアルキル基である $\text{PG}$ 類の前躯体を得る。

上記テトラヒドロビランルエーテルを原料として



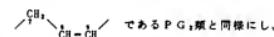
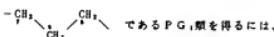
トラヒドロビラニルエーテルをジイソブチルアルミニウムヒドリドなどを用いて還元しラクトールを得、これに(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミドから得たイドを反応させ、次いでエステル化した後、5-6位の二重結合と9位の水酸基とをNBSまたはヨウ素を用いて環化して、ハロゲン化物を得、これをDBU等を用いて脱ハロゲン化して、6-ケト体を得、ジョーンズ酸化後、保護基を外すことによって得ることができる。



上記テトラヒドロビラニルエーテルを還元してラクトールを得、これに(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミドから得たイドを反応させてカルボン酸を得、次いでエステル化した後、ジョーンズ酸化し、次いで保護基を外す

ことにより得ることができる。

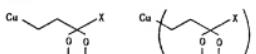
上記テトラヒドロビラニルエーテルを原料として、



得られた化合物の5-6位の二重結合を接触還元し、次いで、保護基を外すことにより得ることができる。5、6および7位の環化水素類



である5,6-デヒドロ- $\text{PG}$ 類の合成は、下に示すようなモノアルキル銅錯体あるいはジアルキル銅錯体



を4R-1-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテン-1-オンに1,4-付加して生

じる耐エレメントを6-カルボアルコキシ-1-ヨード-2-ヘキシンあるいはこれの誘導体で捕獲することにより合成し得る。

1-位の水酸基の代わりにメチル基を有するPG類の製造法としては、1-シートレート体の9位の水酸基をジヨーンズ酸化して得られるPGAタイプ化合物に、ジメチル鋼錯体を作用させることにより、1-ヒドロキシ-1-メチル-PGEタイプが得られる。あるいはp-フェニルベンゾイル基を脱離後に得られるアルコールをシートレートとし、これをDBU処理して得られる不飽和ラクtonをラクトールとし、ウイティヒ反応を用いてヨ-鋼を導入後、得られるアルコール(9位)を酸化してPGAタイプとし、これへジメチル鋼錯体を作用させることにより1-ヒドロキシ-1-メチル-PGEタイプが得られる。これを例えれば水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより1-ヒドロキシ-1-メチル-PGFタイプが合成し得る。

1-位の水酸基の代わりにヒドロキシメチル基

を有するPG類は、上記で得られたPGAタイプに対してベンゾフェノンを増感剤として用い、メタノールを充て加することにより1-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-PGEタイプが合成できる。これを例えれば水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより1-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-PGFタイプを合成し得る。

1-フルオロー-PG類は、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンを得る際にジメチル(3-フルオロー-2-オキソアルキル)ホスホネートアニオンを用いればよく、1-9-メチル-PG類はジメチル(8-メチル-2-オキソアルキル)ホスホネートアニオンを用いればよい。

本発明において合成法は、これに限定されるものではなく、保護方法、酸化還元法等は適宜適当な手段を採用すればよい。

本発明13、14-ジヒドロ-15-ケト-PG類は動物およびヒト用の薬剤として使用してもよく、通常、全身的あるいは局所的に經口、静脈

内注射、皮下注射、坐剤、点眼剤、眼軟膏などの方法で使用される。投与量は動物、ヒト、年令、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、粉剤、顆粒剤等が含まれる。このような固体組成物においては1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロビルセルロース、微結晶セルロース、デシブン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと組合される。組成物は通常に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑剤や繊維素グルコン酸カルシウムのような崩壊剤、 $\alpha$ 、 $\beta$ またはアーシクロデキストリン、ジメチルヨー、ジメチルヨー、トリメチルヨーまたはヒドロキシプロビルヨー-シクロデキストリン等のエーテル化シクロデキストリン、グルコシル、マルトシリ-シクロデキストリン等の分枝シクロデキ

ストリン、ホルミル化シクロデキストリン、硫酸化シクロデキストリン、ミツプロトール、リン脂質のような安定剤を含んでいてよい。上記シクロデキストリン類を用いた場合はシクロデキストリン類と包接化合物を形成して安定性が増大する場合がある。また、リン脂質を用いたリボソーム化することにより安定性が増大する場合がある。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収され得る物質のカプセル剤としてもよい。

経口投与のための液体組成物は、通常的に許容される乳潤剤、溶媒剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含んでよく、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール等を含んでよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に潤滑剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風

米剤、芳香剤、防腐剤等を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、】

つまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自身公知の方法により処理されるスプレー剤が含まれる。

本発明による非経口投与のための注射剤としては無菌の水性または非水性の溶媒剤、懸濁剤、乳剤剤等であってもよい。

水性の溶媒剤、懸濁剤用の希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水およびリソングル液等がある。

非水性の溶媒剤や懸濁剤用の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ボリエテレングリコール、オーリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、強利剤、乳化剤、分散剤、安定剤のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通して通過、殺菌剤の配合、ガスクロマトグラムまたは放射線滅菌によって無菌化される。これらはまた無菌の液体組成物を製造し、使用前に無菌水また

は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明による点眼剤としては、無菌の水性または非水性の溶媒剤、懸濁剤等であってもよい。水性の溶媒剤、懸濁剤用希釈剤としては蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水性の溶媒剤、懸濁剤用希釈剤としては、食用油、運動パラフィン、植物油、プロピレングリコール、p-オクチルドデカノール等がある。さらに涙液と等張にすることを目的として塩化ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化フェドリン、塩化プロカイン、クロラムフェニコール、クエン酸ナトリウム等の等張化剤、pHを一定に保持することを目的としてホウ酸緩衝液、リン酸緩衝液の緩衝剤を用いることができる。また、亜硫酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、EDTA、プロピレングリコール等の安定剤、グリセリン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー等の粘稠剤、ポリソルベート、マクロゴール、モノステアリン酸アルミニウム等の希釈剤、パラベン、ベンジルアルコール、ソルビ

ン酸等の保存剤あるいはさらに溶解補助剤、試験剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通して通過、加熱試験によって無菌化される。点眼剤の調整において特に重要な点は点眼前のpHとイオン強度であり、用いる活性物質あるいは他の試験剤の種類と量によって最適値に適宜、調整すればよい。

本発明による眼軟膏としては、ワセリン、ゼレン50、プラスチペース、マクロゴール等を基剤とし、親水性を高めることを目的としてポリソルベート、精製タリノンなどの界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマーなどのゼリー剤等を含んでいてもよい。

本発明の軟膏降下剤はこの眼圧降下作用を利用して緑内障治療薬として利用し得る。緑内障治療薬として用いるときは従来のコリン系眼圧降下剤(例えばビロカルビン、縮瞳効果に優れたカルバコール等)、抗コリンステラーゼ(例えばデメカリウム、D.F.P.、エコチオフェート等)、縮瞳剤

としてサリチル酸フィゾステグミン、硫酸ビロカルビン等、軟性用高濃度遮光剤として、マンニトール、グリセリン、イソソルバイド等、点眼剤用防腐剤としてクロロブタノール、ベンズアルコニウムクロリド、プロピルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン等、他の炎症疾患予防および治療に、ペニシリン、サルファジ、クロラムフェニコール、コルチネゾン、クロルフェニラミン等を配合してもよい。

以下、実施例を挙げて本発明を説明する。

#### 実施例

13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGA<sub>2</sub>イソプロピルエステル、13,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGF<sub>2</sub>αイソプロピルエステルの合成(合成チャートI参照):  
(1) 1S-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3-オキソ-1-トランス-デセニル)-7R-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシク

ロ [3,3,0] オクタン(3)の合成:

市販の(-)-コリーラクトン(1)(7g)をジクロルメタン中コリンズ酸化し、アルデヒド(2)を得た。これをジメチル(2-オキソノニル)ホスホネート(4,9g)アニオンと反応させ、1,5-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3,3-エチレンジオキシ-1-トランス-デセニル)-7R-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ[3,3,0]オクタン(4)を得た。

(2) 1S-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3-オキソデシル)-7R-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ[3,3,0]オクタン(4)の合成:

不飽和ケトン(3)(7,8.0g)を酢酸エチル(17.0ml)中、5%Pd/炭素および水素を用いて還元した。常法処理により得られた生成物(4)を次に示す反応に用いた。

(3) 1S-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3,3-エチレンジオキシデシル)-7R-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ[3

.3,0]オクタン(5)の合成:

飽和ケトン(4)を乾燥ベンゼン(15.0ml)中、エチレングリコールおよびp-トルエンスルホン酸(触媒量)を用いてケタール(5)とした。

(4) 1S-2-オキサ-3-オキソ-6R-(3,3-エチレンジオキシデシル)-7R-ヒドロキシシス-ビシクロ[3,3,0]オクタン(6)の合成:

ケタール(5)を無水メタノール(15.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(2.73g)を加え、室温で終夜搅拌した。酢酸を加え中和した後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチルで抽出し、希硫酸水、食塩水で洗浄後、乾燥した。常法処理により得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、アルコール(6)を得た。収量: 3.31g。

(5) ラクトール(7)の合成:

アルコール(6)(0.83g)を-7.8℃で乾燥トルエン(8ml)中、DIBAL-Hで還元し、タクトール(7)を得た。

(6) 1,3,1,4-ジヒドロ-1S,1S-エチ

レンジオキシ-20-エチル-PGF<sub>2α</sub>(8)の合成:

(4-カルボキシピチル)トリフェニルホスホニウムプロミド(3.65g)から調整したイリドにタクトール(7)のDMSO溶液を加え、終夜搅拌し、カルボン酸(8)を得た。

(7) 1,3,1,4-ジヒドロ-1S,1S-エチレンジオキシ-20-エチル-PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエステル(9)の合成:

カルボン酸(8)をアセトニトリル中、DBUおよびヨウ化イソプロピルを用いて、1,3,1,4-ジヒドロ-1S,1S-エチレンジオキシ-20-エチル-PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエステル(9)を得た。収量: 0.71g。

(8) 1,3,1,4-ジヒドロ-1S-ケト-20-エチル-PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエステル(10)の合成:

1,3,1,4-ジヒドロ-1S,1S-エチレンジオキシ-20-エチル-PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエステル(9)(0.71g)を酢酸/THF水(3

/1/1)に40℃に3時間保った。減圧濃縮して得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、1,3,1,4-ジヒドロ-1S-ケト-20-エチル-PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエステル(10)を得た。収量: 0.554g。

(9) 1,3,1,4-ジヒドロ-1S-ケト-20-エチル-PGA<sub>2</sub>イソプロピルエステル(12)の合成:

1,3,1,4-ジヒドロ-1S-ケト-20-エチル-PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエステル(10)(0.125g)および塩化p-トルエンスルホニル(0.112g)のピリジン溶液(5ml)を0℃に2日間保った。常法処理によりトシレート(11)を得た。

トシレート(11)をアセトン(8ml)中、-25℃でジオーンズ酸化した。常法処理後に得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、1,3,1,4-ジヒドロ-1S-ケト-20-エチル-PGA<sub>2</sub>イソプロピルエステル(12)を得た。収量: 0.06g。

(10) 1,3,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*t*-ブチルジメチルシロキシ-PGF<sub>2α</sub> イソプロピルエステル(13)の合成:

1,3,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-PGF<sub>2α</sub> イソプロピルエステル(9)(3.05 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(25 ml)に溶解し、塩化*t*-ブチルジメチルシリル(1.088 g)、イミダゾール(0.49 g)を加え、室温で終夜搅拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、1,3,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*t*-ブチルジメチルシロキシ-PGF<sub>2α</sub> イソプロピルエステル(13)を得た。収量: 2.64 g。

(11) 1,3,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*t*-ブチルジメチルシロキシ-PGE<sub>2</sub> イソプロピルエステル(14)の合成:

1,3,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジ

オキシ-20-エチル-11-*t*-ブチルジメチルシロキシ-PGF<sub>2α</sub> イソプロピルエステル(13)(0.171 g)を常法に従い、塩化メチレン中、室温でコリンメ化(2.0当量)した。50分後、反応液に氯化水素ナトリウム(1.15 g)を加え導過した。濁液を濃縮し、得られた粗生成物をクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 10:1)した。1,3,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*t*-ブチルジメチルシリル(14)が得られた。収量: 0.153 g(8.9%)。

(12) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGE<sub>2</sub> イソプロピルエステル(15)の合成:

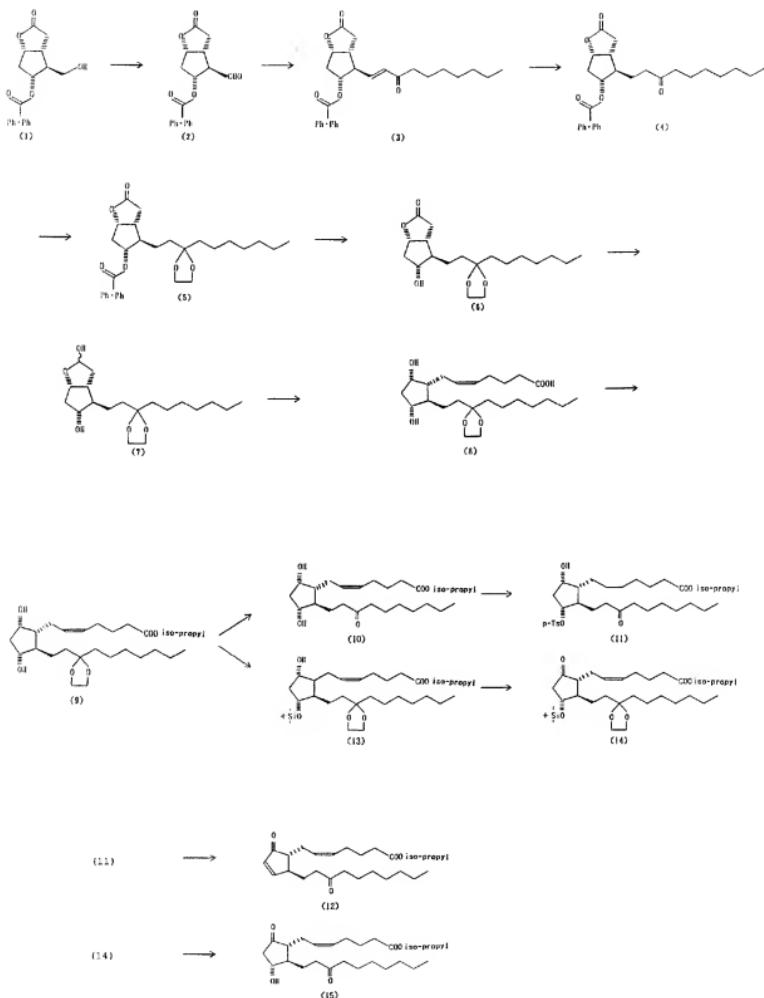
1,3,14-ジヒドロ-15,15-エチレンジオキシ-20-エチル-11-*t*-ブチルジメチルシリル-PGE<sub>2</sub> イソプロピルエステル(14)が得られた。収量: 0.153 g(8.9%)。

(12) 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGE<sub>2</sub> イソプロピルエステル(15)の合成:

して、得られた粗生成物をクロマトグラフィーし、1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-20-エチル-PGE<sub>2</sub> イソプロピルエステルを得た。収量: 0.063 g(9.7%)。

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.86(3 H, t, J = 5 Hz), 2.20(6 H, d, J = 6.5 Hz), 1.05~2.98(29 H, m), 4.01(1 H, m), 4.95(1 H, hept, J = 6.5 Hz), 5.34(2 H, m)。  
Mass(EI): m/z 422(M<sup>+</sup>), 404(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 345(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-*i*-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)。

合集卷之二



## 試験例1

眼圧測定のため、日本白色種雄性ウサギ(体重2.5~3.0kg)を固定器に固定し、0.4%塩酸オキシプロカインで点眼麻酔したのち、日本アルコン社製空圧平式電子眼圧計を用いて、眼圧を測定した。

被験薬は生理食塩水に懸濁し、その50μg(被験薬として25μg/eye)を片眼に点眼した。また、もう一方の眼には生理食塩水を点眼した。点眼後、1時間ごとに6時間目まで眼圧を測定した。なお、ウサギは1群6羽とし、被験薬投与眼の眼圧値の各時間ごとの平均値を求めた。結果を表1図に示す。

## 被験薬

(1) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-P G

E<sub>1</sub>; (O.....O)(2) P G E<sub>1</sub>; (●.....●)

以上の結果より、代謝物として知られる13,14-ジヒドロ-15-ケト-P G<sub>1</sub>をはじめとする13,14-ジヒドロ-15-ケト-P G

類は、眼圧降下作用を有するとともにP G E<sub>1</sub>をはじめとするP G類が有する一過性の眼圧上昇を示さないことが認められる。

## 試験例2

眼圧測定のため、日本白色種雄性ウサギ(体重2.5~3.0kg)を固定器に固定し、0.4%塩酸オキシプロカインで点眼麻酔したのち、日本アルコン社製空圧平式電子眼圧計を用いて眼圧を測定した。片眼に生理食塩水に被験薬を懸濁した液を50μg点眼し、眼圧を測定し、各々の被験薬の眼圧降下度(%)を求めた。同時に目の充血度合を観察した。結果を表-1に示す。

## \*充血度合

- : ほとんどなし

± : ごく弱い充血

+ : 弱い充血

++ : はっきりとした充血

+++ : 強い充血

表1(1)

被験薬	濃度 (μg/eye)	眼圧下降度 (%)	充血度合
(1)	1.00	2.2	+
(2)	1.00	2.6	+
(3)	1.00	2.4	+
(4)	1.00	3.0	+
(5)	1.00	3.1	-
(6)	1.00	3.3	-
(7)	5.0	2.3	-
(8)	5.0	2.7	-
(9)	1.00	4.0	++

## 被験薬:

(1) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-P G

A<sub>1</sub>; メチルエステル

(2) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-P G

A<sub>1</sub>; イソプロピルエステル

(3) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-P G

A<sub>1</sub>; エチルエステル

(4) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-P G

A<sub>1</sub>; イソプロピルエステル

(5) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-2.0

-エチル-P G A<sub>1</sub>; メチルエステル

(6) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-2.0

-エチル-P G A<sub>1</sub>; イソプロピルエステル

(7) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-2.0

-エチル-P G A<sub>1</sub>; メチルエステル

(8) 13,14-ジヒドロ-15-ケト-2.0

-エチル-P G A<sub>1</sub>; イソプロピルエステル(9) P G A<sub>1</sub>

表-1(2)

被験薬	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{eye}$ )	眼圧下降低度 (%)	充血度合
(10)	250	7	+
(11)	250	10	+
(12)	250	15	+
(13)	250	20	+
(14)	250	21	-
(15)	250	23	-
(16)	100	18	-
(17)	100	20	-
(18)	250	25	++

被験薬:

(10) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$  $\text{B}_1$ メチルエステル(11) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$  $\text{B}_2$ イソプロピルエステル(12) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$  $\text{B}_3$ メチルエステル(13) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$  $\text{B}_4$ イソプロピルエステル(13) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$  $\text{B}_5$ イソプロピルエステル

(14) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0

-エチル- $\text{PGB}_1$ メチルエステル

(15) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0

-エチル- $\text{PGB}_2$ イソプロピルエステル

(16) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0

-エチル- $\text{PGB}_3$ メチルエステル

(17) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0

-エチル- $\text{PGB}_4$ イソプロピルエステル(18)  $\text{PGB}_5$ 

表-1(3)

被験薬	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{eye}$ )	眼圧下降低度 (%)	充血度合
(19)	250	8	+
(20)	250	11	+
(21)	250	18	+
(22)	250	20	+
(23)	250	20	-
(24)	250	22	-
(25)	100	21	-
(26)	100	25	-
(27)	250	23	++

被験薬:

(19) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$  $\text{C}_1$ メチルエステル(20) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$  $\text{C}_2$ イソプロピルエステル(21) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$  $\text{C}_3$ メチルエステル(22) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト- $\text{PG}$  $\text{C}_4$ イソプロピルエステル

(23) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0

-エチル- $\text{PGC}_1$ メチルエステル

(24) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0

-エチル- $\text{PGC}_2$ イソプロピルエステル

(25) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0

-エチル- $\text{PGC}_3$ メチルエステル

(26) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0

-エチル- $\text{PGC}_4$ イソプロピルエステル(27)  $\text{PGC}_5$

表-1(4)

被験薬	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{eye}$ )	眼圧下降度 (%)	充血度合
(28)	2 5 0	1 5	±
(29)	2 5 0	1 7	±
(30)	2 5 0	2 0	±
(31)	2 5 0	1 8	±
(32)	2 5 0	2 1	±
(33)	2 5 0	2 5	±
(34)	2 5 0	2 3	±
(35)	1 0 0	1 3	+
(36)	2 5 0	2 8	±
(37)	2 5 0	3 0	±
(38)	2 5 0	2 4	±
(39)	2 5 0	2 8	±
(40)	2 5 0	3 1	±
(41)	1 0 0	1 8	—
(42)	1 0 0	2 0	—
(43)	1 0 0	2 5	—

被験薬:

(28) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - PG  
 D<sub>1</sub>メチルエステル  
 (29) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - PG  
 D<sub>1</sub>エチルエステル  
 (30) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - PG  
 D<sub>2</sub>n-ブチルエステル  
 (32) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 5,6  
 -デヒドロ - PG D<sub>2</sub>メチルエステル  
 (33) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 5,6  
 -デヒドロ - 9 $\beta$  - PG D<sub>2</sub>  
 (34) 1 3 . 1 4 - ジエドロ - 1 5 - ケト - 5,6  
 -デヒドロ - 9 $\beta$  - PG D<sub>2</sub>メチルエステル  
 (35) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 1 6  
 -R,S-フルオロ - PG D<sub>2</sub>メチルエステル  
 (36) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 1 6,  
 1 6-ジメチル - PG D<sub>2</sub>メチルエステル  
 (37) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 1 9

-メチル - PG D<sub>2</sub>メチルエステル

(38) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 2 0  
 -メトキシ - PG D<sub>2</sub>  
 (39) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 2 0  
 -メトキシ - PG D<sub>2</sub>n-ブチルエステル  
 (40) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 1 6  
 -R,S-メチル - 2 0 - メトキシ - PG D<sub>2</sub>メチルエステル  
 (41) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 2 0  
 -エチル - PG D<sub>2</sub>メチルエステル  
 (42) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 2 0  
 -エチル - PG D<sub>2</sub>エチルエステル  
 (43) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 2 0  
 -エチル - PG D<sub>2</sub>メチルエステル

表-1(5)

被験薬	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{eye}$ )	眼圧下降度 (%)	充血度合
(44)	1 0 0	2 3	—
(45)	1 0 0	2 0	—
(46)	2 5 0	2 8	+++

被験薬:

(44) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 2 0  
 -エチル - PG D<sub>2</sub>エチルエステル  
 (45) 1 3 . 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - 2 0  
 -メトキシエチル - PG D<sub>2</sub>メチルエステル  
 (46) PG D<sub>2</sub>

表-1(6)

被験薬	濃 度 ( $\mu g/eye$ )	眼圧下降度 (%)	充血度合
(47)	5.0	3.0	+
(48)	1.0	2.0	+
(49)	1.0	1.8	+
(50)	1.0	2.3	+
(51)	2.5	2.5	±
(52)	2.5	3.2	+
(53)	2.5	1.8	+
(54)	2.5	2.0	+
(55)	2.5	2.3	±
(56)	2.5	1.6	+
(57)	1.0	3.2	+
(58)	1.0	3.0	+
(59)	1.0	3.1	+
(60)	5	2.6	+
(61)	1.0	1.8	+
(62)	1.0	2.1	+

被験薬:

(47) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-P G

E, エチルエスティル

(48) 1.3, 1.4-ジヒドロ-6, 1.5-ジケト-

P G E, エチルエスティル

(49) 1.3, 1.4-ジヒドロ-6, 1.5-ジケト-

P G E, n-ブチルエスティル

(50) ± 1.3, 1.4-ジヒドロ-6, 1.5-ジケト-

- P G E, エチルエスティル

(51) 1.3, 1.4-ジヒドロ-6, 1.5-ジケト-

1-デヒドロキシ-11R-メチル-P G E,

エチルエスティル

(52) 1.3, 1.4-ジヒドロ-6, 1.5-ジケト-

16R, S-フルオロ-11-デヒドロキシ-1

1R-メチル-P G E, エチルエスティル

(53) 1.3, 1.4-ジヒドロ-6, 1.5-ジケト-

16, 16-ジチメル-P G E, エチルエスティル

(54) 1.3, 1.4-ジヒドロ-6, 1.5-ジケト-

19-メチル-P G E, メチルエスティル

(55) 1.3, 1.4-ジヒドロ-6, 1.5-ジケト-

11-デヒドロキシ-11R-ヒドロキシメチル

- P G E, メチルエスティル

(56) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-P G

E,

(57) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-P G

E, メチルエスティル

(58) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-P G

E, イソプロピルエスティル

(59) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-Δ<sup>1</sup>-

P G E, メチルエスティル

(60) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-16

R, S-フルオロ-P G E, エチルエスティル

(61) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-3, 1

6-ジメチル-P G E, メチルエスティル

(62) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-16

R, S-ヒドロキシ-P G E, エチルエスティル

表-1(7)

被験薬	濃 度 ( $\mu g/eye$ )	眼圧下降低度 (%)	充血度合
(63)	1.0	2.5	+
(64)	2.5	2.1	±
(65)	2.5	1.9	±
(66)	2.5	2.3	±
(67)	2.5	2.0	-
(68)	2.5	2.5	-
(69)	1.0	3.0	-
(70)	1.0	3.1	-
(71)	1.0	2.4	-
(72)	1.0	1.2	-
(73)	1.0	3.2	++*

\* 閉眼および就眠が認められる。

被験薬:

(63) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-19

-メチル-P G E, エチルエスティル

(64) 1.3, 1.4-ジヒドロ-1.5-ケト-20

-メトキシ-P G E, メチルエスティル

(65) 1,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-メトキシ- $\Delta^2$ -PGE<sub>2</sub>メチルエステル  
(66) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-1,6  
-ジチメル-2,0-メトキシ-PGE<sub>2</sub>メチルエ  
ステル  
(67) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-PGE<sub>2</sub>メチルエステル  
(68) 1,3,1,4-ジヒドロ-6,1,5-ジケト-  
2,0-メチル-PGE<sub>2</sub>エチルエステル  
(69) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-PGE<sub>2</sub>メチルエステル  
(70) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-PGE<sub>2</sub>エチルエステル  
(71) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-n-プロピル-PGE<sub>2</sub>メチルエステル  
(72) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-1,1-デヒドロキシ-1,1-R-メチル  
-PGE<sub>2</sub>メチルエステル  
(73) PGE<sub>2</sub>

表-1(8)

被検薬	濃 度 ( $\mu$ g/eye)	眼圧下降低度 (%)	充血度合
(74)	1 0 0	2 8	+
(75)	1 0 0	2 2	+
(76)	1 0 0	3 3	+
(77)	1 0 0	3 8	+
(78)	2 0	2 5	+
(79)	1 0	4 2	±
(80)	1 0 0	4 1	+
(81)	2 5 0	2 1	+
(82)	2 5 0	4 0	+
(83)	1 0 0	3 3	±
(84)	2 5	1 7	-
(85)	5 0	2 8	-
(86)	5 0	2 8	-
(87)	5 0	2 5	-
(88)	5 0	2 3	-
(89)	2 5 0	2 3	+

## 被検薬:

(74) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG  
F<sub>1,2</sub>エチルエステル  
(75) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG  
F<sub>1,2</sub>メチルエステル  
(76) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PG  
F<sub>1,2</sub>エチルエステル  
(77) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-9 $\beta$ ,  
1,1-R-PGF<sub>2,3</sub>メチルエステル  
(78) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-1,6  
R,S-フルオロ-PGF<sub>2,3</sub>  
(79) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-1,6  
R,S-フルオロ-PGF<sub>2,3</sub>メチルエステル  
(80) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-1,6  
R,S-フルオロ-1,1-デヒドロキシ-1,1-R  
-メチル-PGF<sub>2,3</sub>メチルエステル  
(81) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-1,6,  
1,6-ジメチル-PGF<sub>2,3</sub>エチルエステル  
(82) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-1,7  
S-メチル-PGF<sub>2,3</sub>エチルエステル

(83) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-PGF<sub>2,3</sub>メチルエステル  
(84) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-PGF<sub>2,3</sub>  
(85) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-PGF<sub>2,3</sub>メチルエステル  
(86) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-PGF<sub>2,3</sub>エチルエステル  
(87) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-PGF<sub>2,3</sub>イソプロピルエステル  
(88) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-エチル-PGF<sub>2,3</sub>en-ブチルエステル  
(89) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2,0  
-メチル-PGF<sub>2,3</sub>メチルエステル

表-1(9)

被験薬	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{eye}$ )	眼圧下降度 (%)	充血度合
(90)	250	25	±
(91)	250	26	-
(92)	25	43	±
(93)	10	26	±
(94)	250	30	-
(95)	250	18	-
(96)	100	46	+++*
(97)	25	27	+++*
(98)	25	31	+++*

\* 閉眼および流涙が認められる。

被験薬:

(90) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2-0  
-n-プロピル-PGF<sub>2α</sub>メチルエスティル  
(91) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2-0  
-n-ブチル-PGF<sub>2α</sub>メチルエスティル  
(92) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2-0  
-エチル-1,6-R,S-フルオロ-PGF<sub>2α</sub>

(93) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2-0

-エチル-1,6-R,S-フルオロ-PGF<sub>2α</sub>メチルエスティル

(94) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2-0

-エチル-1,1-デヒドロキシ-1,1-R-メチル

-PGF<sub>2α</sub>メチルエスティル

(95) 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-2-0

-エチル-1,6-R,S-フルオロ-1,1-デヒド

ロキシ-1,1-R-メチル-PGF<sub>2α</sub>メチルエス

テル

(96) PGF<sub>2α</sub>(97) PGF<sub>2α</sub>メチルエスティル(98) PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエスティル

試験例2で用いた被験薬のn.n.r.およびMass

を示す。

<sup>1</sup>H NMR: 日立製作所 R-900H

溶媒 重クロロホルム

Mass: 日立製作所 M-80B

E I法: イオン化電圧 70eV

SIMS法: 銀板-グリセリンマトリックス

(3)  $\delta$ : 0.88(3H,t,J=6Hz), 1.25(3H,t,J=7Hz), 1.10~2.75(2.2H,n), 4.11(2H,q,J=7Hz), 5.37(2H,n), 6.12(1H,dd,J=6Hz,J=2.5Hz), 7.53(1H,dd,J=6Hz,J=3Hz),  
(8)  $\delta$ : 0.86(3H,t,J=5.5Hz), 1.21(6H,d,J=6Hz), 1.05~2.75(2.6H,n), 4.96(1H,hept,J=6Hz), 5.37(2H,n), 6.09(1H,dd,J=6Hz,J=2Hz), 7.50(1H,dd,J=6Hz,J=2.5Hz)。

Mass(E I) m/z: 404(M<sup>+</sup>), 345(M<sup>+</sup>-1-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O),(30)  $\delta$ : 0.89(3H,t,J=6Hz), 1.26(3H,t,J=7Hz), 1.06~2.93(2.5H,n), 4.13(2H,q,J=7Hz), 4.41(1H,n), 5.47(2H,n),(34)  $\delta$ : 0.89(3H,t,J=6Hz), 1.09~2.96(2.5H,n), 3.63(3H,s), 4.19(1H,n)。

(35)  $\delta$ : 0.91(3H,t,J=6Hz), 1.1~2.93(2.3H,n), 3.64(3H,s), 4.3~4.5(1.5H,m), 4.98(0.5H,dd,J=6Hz), 5.50(2H,n),

Mass(SIMS) m/z: 385(M<sup>+</sup>+H), 367(M<sup>+</sup>+1-H<sub>2</sub>O), 365(M<sup>+</sup>+1-HF),(37)  $\delta$ : 0.86(6H,d,J=7Hz), 0.94~2.90(2.4H,n), 3.64(3H,s), 4.38(1H,s), 5.43(2H,n),
Mass(E I) m/z: 380(M<sup>+</sup>), 362(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 331, 234, 222,(40)  $\delta$ : 1.05(3H,d,J=7Hz), 0.80~2.83(2.4H,n), 3.28(3H,s), 3.32(2H,t,J=6Hz), 3.64(3H,s), 4.29~4.47(1H,n), 5.44(2H,n),(45)  $\delta$ : 1.10~2.95(2.9H,n), 3.30(3H,s), 3.33(2H,t,J=6Hz), 3.66(3H,s), 4.38(1H,n), 5.44(2H,s),
(55)  $\delta$ : 0.86(6H,d,J=6Hz), 0.9

8~2.98(2.6H, s), 2.71(1H, s), 3.63(3H, s), 3.50~3.81(2H, m),  
 Mass(EI) m/z: 410(M<sup>+</sup>), 392(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 379, 361.  
 (58) δ: 0.88(3H, t, J=6.5Hz), 1.22(6H, d, J=6.5Hz), 1.07~3.03(2.5H, m), 4.03(1H, s), 4.97(1H, hept, J=6.5Hz), 5.37(2H, m).  
 (59) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.03~2.84(3.3H, m), 3.64(3H, s), 3.98(1H, s).  
 (60) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.23(3H, t, J=7Hz), 1.03~2.88(2.9H, s), 4.08(2H, q, J=7Hz), 3.86~4.23(1H, m).  
 (61) δ: 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.07~2.90(2.9H, m), 3.64(3H, s), 4.02(1H, s), 5.35(2H, m).  
 (62) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.23(3H, t, J=7Hz), 1.07~2.83(2.9H, s), 4.08(2H, q, J=7Hz), 3.86~4.23(1H, m).  
 (63) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.10~5.75(5H, m),  
 Mass(EI) m/z: 364(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 346.  
 (64) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.10~2.65(3.0H, m), 3.63(3H, s), 3.85(1H, s), 4.13(1H, s), 5.38(2H, m),  
 Mass(SIMS) m/z: 3.97(M<sup>+</sup>+1), 3.79(M<sup>+</sup>+1-H<sub>2</sub>O), 3.61(M<sup>+</sup>+1-2H<sub>2</sub>O), 3.45, 3.30.  
 (65) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.24(3H, t, J=7Hz), 1.10~2.95(3.0H, m), 3.85(1H, s), 4.08(2H, q, J=7Hz), 3.93~4.25(1H, s), 5.38(2H, m).  
 Mass(EI) m/z: 410(M<sup>+</sup>), 392(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 374.  
 (66) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.22(6H, d, J=6.5Hz), 1.10~2.75(3.0H, m), 3.85(1H, s), 4.13(1H, s).  
 (67) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.10~2.60(2.9H, m), 3.64(3H, s), 3.86~4.15(1H, s), 5.34(2H, m).  
 Mass(SIMS) m/z: 409, 391, 369.  
 (68) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.11(3H, d, J=6Hz), 1.00~2.60(2.9H, m), 3.63(3H, s), 5.33(2H, m).  
 Mass(EI) m/z: 392, 374, 361.  
 (69) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.11~2.70(3.4H, m), 3.63(3H, s), 3.86(1H, s), 4.15(1H, s).  
 Mass(EI) m/z: 398(M<sup>+</sup>), 380(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 362, 349.  
 (70) δ: 0.86(3H, t, J=6Hz), 1.11~2.70(2.8H, m), 3.85(1H, s), 4.15(1H, s).

1.2(1H, s), 5.10~5.75(5H, m),  
 Mass(EI) m/z: 364(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 346.  
 (85) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.10~2.65(3.0H, m), 3.63(3H, s), 3.85(1H, s), 4.13(1H, s), 5.38(2H, m),  
 Mass(SIMS) m/z: 3.97(M<sup>+</sup>+1), 3.79(M<sup>+</sup>+1-H<sub>2</sub>O), 3.61(M<sup>+</sup>+1-2H<sub>2</sub>O), 3.45, 3.30.  
 (86) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.24(3H, t, J=7Hz), 1.10~2.95(3.0H, m), 3.85(1H, s), 4.08(2H, q, J=7Hz), 3.93~4.25(1H, s), 5.38(2H, m).  
 Mass(EI) m/z: 410(M<sup>+</sup>), 392(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 374.  
 (87) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.22(6H, d, J=6.5Hz), 1.10~2.75(3.0H, m), 3.85(1H, s), 4.13(1H, s).  
 (88) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.11~2.70(2.8H, m), 3.62(3H, s), 3.83(1H, s), 4.12(1H, s), 5.37(2H, m),  
 Mass(SIMS) m/z: 3.83(M<sup>+</sup>+1), 3.65(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 3.47.  
 (89) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.11~2.70(2.8H, m), 3.62(3H, s), 3.83(1H, s), 4.12(1H, s), 5.37(2H, m),  
 (90) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.11~2.70(3.2H, m), 3.63(3H, s), 3.85(1H, s), 4.12(1H, s), 5.38(2H, m).  
 (91) δ: 0.87(3H, t, J=6Hz), 1.11~2.70(3.4H, m), 3.63(3H, s), 3.86(1H, s), 4.15(1H, s).

0~2.70(3.4H,s), 3.63(3H,s), 3.83(1H,s), 4.12(1H,s), 5.38(2H,s),

(92)  $\delta$ : 0.87(3H,t,  $J = 6$  Hz), 1.10~2.90(2.6H,s), 3.87(1H,s), 4.12(1H,s), 4.43(0.5H,s), 4.50~5.10(3H,brs), 4.99(0.5H,s), 5.38(2H,s).

Mass(E I) m/z: 4.00(M<sup>+</sup>), 3.82(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 3.62, 3.44.

(94)  $\delta$ : 0.87(3H,t,  $J = 5.5$  Hz), 1.06(3H,d,  $J = 6$  Hz), 1.15~2.55(3H,s), 3.63(3H,s), 4.08(1H,s), 5.38(2H,s).

Mass(E I) m/z: 3.94(M<sup>+</sup>), 3.75(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 3.58, 3.44.

(95)  $\delta$ : 0.88(3H,t,  $J = 6$  Hz), 1.08(3H,d,  $J = 6$  Hz), 1.15~2.75(2.8H,s), 3.63(3H,s), 4.09(1H,s), 4.42(0.5H,s), 4.97(0.5H,s), 5.38

(2H,s).

Mass(E I) m/z: 4.12(M<sup>+</sup>), 3.94(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O).

## 試験例3

眼圧測定のため、日本白色椎尾性ウサギ(体重2.5~3.0kg)を固定器に固定し、0.4%塩酸オキシプロカインで点眼麻酔したのち、日本アルコン社製空眼圧平式電子眼圧計を用いて、眼圧を測定した。

被験薬は生理食塩水に懸濁し、その50μg(被験薬として25μg/eye)を眼瞼に点眼した。また、もう一方の眼には生理食塩水を点眼した。点眼後、0.5時間ごとに2時間目まで眼圧の測定および副作用の観察・評価を行った。なおウサギは1群6羽とし、被験薬投与後の眼圧(0時間)の眼圧を0とした場合の変化量(mmHg)および副作用の評価点の各時間ごとの平均値を求めた。副作用の評価は以下に示す評価基準に従って行った。

結果を表-2および表-3に示す。

表-2(眼圧変化値; 平均±S.E. mmHg)

被験薬	時間(hr)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
1	-1.7±0.5	-3.5±1.0	-2.5±1.4	-1.2±1.8
4	+4.0±1.1	+0.8±1.4	+0.5±1.0	-0.5±1.9
2	-2.9±0.7	-5.4±1.5	-6.4±1.1	-6.3±1.1
5	+5.3±0.8	+10.3±0.4	+5.4±1.4	+0.2±1.4
3	-2.3±1.0	-4.3±1.9	-4.8±1.1	-4.8±0.7
6	+2.2±1.1	+3.8±2.5	+1.5±1.9	-1.0±1.8

副作用(眼反応)の評価基準

部位	眼反応の程度	評点
I 角膜	(A)混濁の程度(最も悪い領域を判定する) 透明、混濁なし 散在性および優性の混濁、虹彩ははっきり認める 半透明で容易に識別可能、虹彩はやや不明瞭 乳暈、虹彩紋理認めず、瞳孔の大きさをやっと認める 白濁、虹彩は認めない	0 1 2 3 4
	(B)該当する角膜混濁部の面積 0~1/4 1/4~1/2 1/2~3/4 3/4~4/4	1 2 3 4
II 虹彩	(A)正常 正常以上のひだ、うっ血、腫脹、虹彩周辺充血(いずれか1つ、または組合せ)、多少共対光反応あり 対光反応なし、出血、著しい虹彩破壊(いずれか1つ)	0 1 2
	(B)該当する虹彩破壊部の面積 0~1/4 1/4~1/2 1/2~3/4 3/4~4/4	1 2 3 4
III 結膜	(A)発赤(眼瞼結膜および球結膜) 血管は正常 正常より明らかに血管は充血 び優性、深紅色で血管の血管は識別しにくい び優性の牛肉様の赤色	0 1 2 3

表-3(副作用評価点)

被験薬	時間(hr)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
1	2.2±0.2	2.0±0.3	1.5±0.2	1.2±0.4
4	3.2±0.4	3.0±0.6	2.8±0.5	2.5±0.3
2	2.8±0.3	3.1±0.3	2.7±0.4	2.2±0.5
5	5.0±0.0	5.2±0.2	5.0±0.0	4.8±0.2
3	2.0±0.4	2.3±0.6	2.0±0.5	1.7±0.7
6	5.0±0.0	5.2±0.2	5.3±0.2	5.3±0.3

## 副作用の(眼反応)の評価基準

部位	眼反応の程度	評点
(B)浮腫		
腫脹なし	0	
正常より幾分腫脹(瞼膜を含む)	1	
明らかな腫脹、眼瞼が少し外反	2	
腫脹、眼瞼が半分閉じる	3	
腫脹、眼瞼が半分以上閉じる	4	
(C)分泌物		
分泌物認められない	0	
正常より少し多い	1	
分泌物があり、眼瞼とそのすぐ近くの毛を濡らしている	2	
分泌物があり、眼瞼の毛の周囲のかなりの部分を濡らしている	3	

角膜(Ⅰ)=A×B×5

虹彩(Ⅱ)=A×5

結膜(Ⅲ)=(A+B+C)×2

合計評点=Ⅰ+Ⅱ+Ⅲ

## 被験薬:

1. 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-2-0

-エチル- PGF<sub>2α</sub>

2. 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-2-0

-エチル- PGF<sub>2α</sub>メチルエスチル

3. 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-2-0

-エチル- PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエスチル4. PGF<sub>2α</sub>5. PGF<sub>2α</sub>メチルエスチル6. PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエスチル

以上の結果より、1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-2-0-エチル- PGF<sub>2α</sub>類をはじめとする1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-2-0-アルキル PG類は、PGF<sub>2α</sub>類をはじめとする PG類に認められる一過性の眼圧上昇を示すことなく、眼圧低下作用を発現する。この眼圧低下作用はカルボン酸体よりもエスチル体の方が強く発現する傾向が認められる。また、副作用に關しても1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-2-0-エチル- P

GF<sub>2α</sub>類をはじめとする1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-2-0-アルキル PG類は、PGF<sub>2α</sub>類をはじめとする PG類と比較して、著しく軽減されており、ほとんど認められない。

## 試験例4

眼圧測定のため、日本白色雄性ウサギ(体重2.5~3.0kg)を固定器に固定し、0.4%塗膜オキシプロカインで点眼麻酔したのち、日本アルコン社製空圧圧平式電子眼圧計を用いて、眼圧を測定した。

被験薬は生理食塩水に懸濁し、その50μg(被験薬として25μg/eye)を片目に点眼した。また、もう一方の眼には生理食塩水を点眼した。点眼後、1時間ごとに4時間目まで眼圧の測定を行った。なお、ウサギは1群6羽とし、各時間の平均値(mmHg)を求め、さらに、0時間時の眼圧に対する変化率(%)を求めた。

結果を表-4に示す。

## 表-4

被験薬	時間(Hr)				
	0	1	2	3	4
1 21.3±3.6 <sup>1)</sup>	29.3±3.5 (+37.6 <sup>2)</sup> )	22.0±3.4 (+3.3)	19.8±1.5 (-7.0)	18.5±1.9 (-13.1)	
2 17.7±1.5	14.3±1.5 (-19.2)	12.7±3.2 (-28.2)	12.3±2.9 (-30.5)	14.3±3.8 (+19.2)	

1)眼圧値±S.E. (mmHg)

2)眼圧変化率(%)

## 被験薬

1: PGF<sub>2α</sub>

2: 1,3,14-ジヒドロ-15-ケト-2-0

-エチル- PGF<sub>2α</sub>イソプロピルエスチル

## 発明の効果

本発明における1,3,14-ジヒドロ-15-ケト- PG類は、点眼、眼軟膏、静脈注射、経口投与などの投薬投与によって眼圧低下作用を有する。また、1,3,14-ジヒドロ-15-ケト- PG類の眼圧低下作用は、PG類に見られる一過性の眼圧上昇を示さない。さらに1,3,14-ジヒドロ-15-ケト- PG類はPG類に見られる

紅彩、結膜の充血、浮腫、流涙、眼瞼、瞼瞼など  
の副作用が認められないが、あるいは著しく軽減  
されている。

従って、本発明における 1,3,1,4-ジヒドロ  
-1,5-ケト-PGE 頭は、瞼内障に伴う眼圧上昇  
あるいは高血圧症に伴う眼圧上昇など種々の要因  
により上昇した眼圧を降下させる薬剤あるいは上  
記眼圧上昇を予防するための薬剤として有用であ  
る。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図はプロスタグランジンE<sub>1</sub>膜をウサギに  
投与したときの臨時の眼圧変化を示すグラフであ  
る。図中、

(1): 1,3,1,4-ジヒドロ-1,5-ケト-PGE<sub>1</sub>

(2): PGE<sub>1</sub>  
を投与したときの眼圧変化を示す。

特許出願人 株式会社 上野製薬応用研究所

代 理 人 弁理士 青山 薫 ほか2名

第1図

